

Quale dosaggio di aspirina riduce il rischio di insorgenza di tumore al colon-retto?

Leonardo Ventura

Letteratura

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1991, by the Massachusetts Medical Society

Volume 325

DECEMBER 5, 1991

Number 23

ASPIRIN USE AND REDUCED RISK OF FATAL COLON CANCER

MICHAEL J. THUN, M.D., MOHAN M. NAMBOODIRI, B.S., AND CLARK W. HEATH, JR., M.D.

Low-Dose Aspirin and
Incidence of Colorectal
Tumors in a
Randomized Trial

Journal of the National Cancer Institute, Vol. 85, No. 15, August 4, 1993

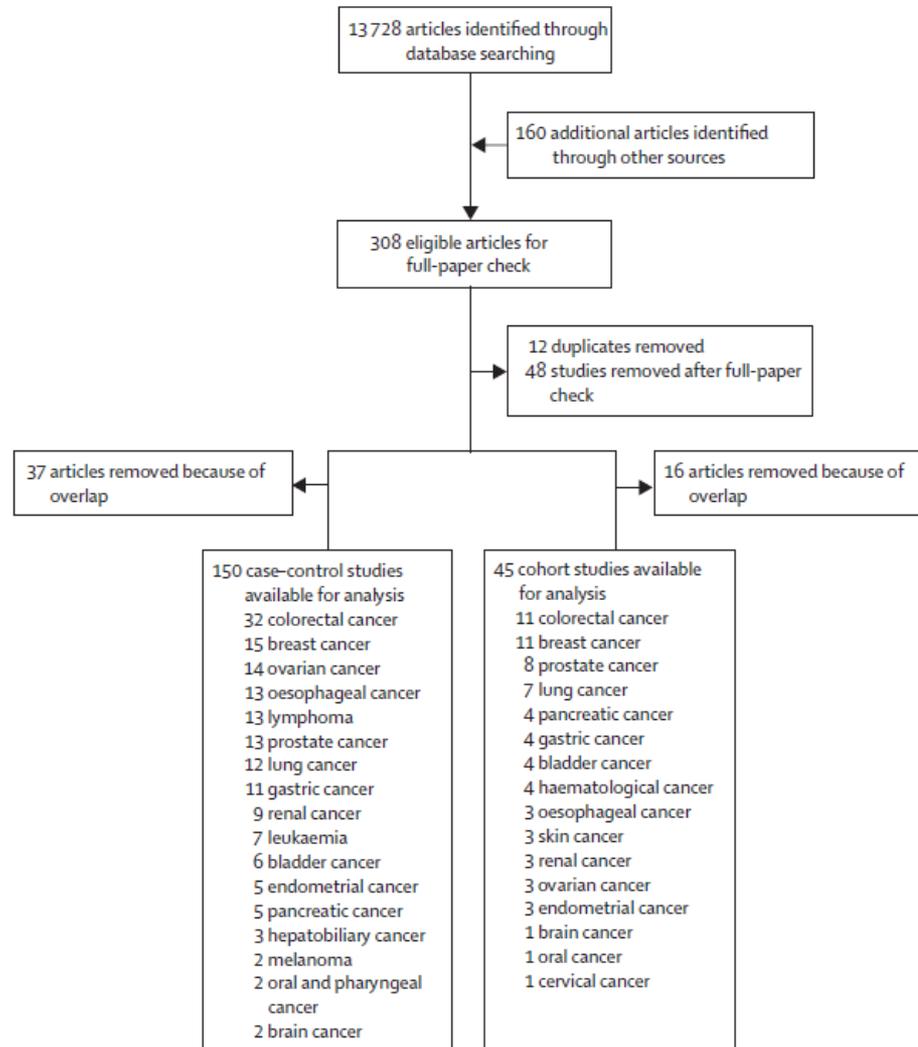
① Peter H. Gann, ²Ann E. Manson, ²Robert J. Glynn,
²Julie E. Buring,
²Charles H. Hennekens*



ISPRO

Istituto per lo studio, la prevenzione
e la rete oncologica

Rothwell 2012



Rothwell 2012

- Definizione dell'esposizione:
 - Any use of aspirin, irrespective of frequency or duration
 - Daily use of aspirin, irrespective of duration
 - At least 5 years, irrespective of frequency
 - Daily aspirin for 5 years or more
 - Maximum reported use:
 - Daily if reported
 - Longest reported duration
 - The most frequent non-daily use

Dose–Risk and Duration–Risk Relationships between Aspirin and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Published Cohort Studies

Xiaohua Ye^{1,2,3}, Jinjian Fu^{1,2,3}, Yi Yang², Sidong Chen^{2*}

1 School of Public Health and Tropical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China, **2** School of Public Health, Guangdong Key Laboratory of Molecular Epidemiology, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong, China, **3** Liuzhou Municipal Maternity and Child Healthcare Hospital, Liuzhou, Guangxi, China

February 2013 | Volume 8 | Issue 2 | e57578

Twelve studies were included in the present meta-analysis, including five studies on dose of aspirin use [4,15,28–30], ten studies on frequency of aspirin use [4–6,14–16,29–31] and nine studies on duration of aspirin use [4,5,15,28–33].

Xiaohua 2013

- Dose of aspirin use

The decreased risk of CRC for 75 mg per day increment of aspirin was 0.90 (95% CI 0.86–0.94), and there was stronger risk reduction for higher aspirin dose (RR = 0.80, 95% CI 0.74–0.88, for 325 mg per day and RR = 0.74, 95% CI 0.65–0.83, for 650 mg per day).

Xiaohua 2013

- Frequency of aspirin use

CRC risk and frequency of aspirin use (P for non-linearity = 0.007; Figure 4). The decreased risk of CRC for twice per week aspirin user was 0.92 (95% CI 0.88–0.95), and there was a stronger risk reduction for 7 times per week aspirin user (RR = 0.82, 95% CI 0.78–0.87). However, there wasn't a stronger risk reduction for more than 7 times per week increment (RR = 0.82, 95% CI 0.78–0.87, for 10 times per week).

Xiaohua 2013

- Duration of aspirin use

The risk of CRC for 5 years of aspirin use was 0.90 (95% CI 0.88–0.92). There was a tendency of stronger risk reduction for longer aspirin used (RR = 0.82, 95% CI 0.78–0.86, for 10 years and RR = 0.67, 95% CI 0.61–0.73, for 20 years).

Xiaohua 2013

In conclusion, a completely novel finding in our study is the existence of a threshold effect between aspirin intake and the risk of CRC, suggesting that the recommended dose of aspirin for prevention of CRC is 75–325 mg daily and 2–7 times per week. In addition, linear dose-response relationship was observed between duration of use and cancer protection, so long-term (>5 years) consistent use of aspirin appears necessary to achieve a protective effect. In conclusion, long-term, low-dose and regular aspirin use is associated with a reduced risk of CRC.

Un po' di sintesi...

- Studi di associazione fra LDA e CRC sin dagli anni '90
- Identificazione di una finestra di dosaggio, durata e frequenza
 - 100 mg
 - >5 anni
 - continuativi
- Importanza nella definizione dell'esposizione
- Trial clinici vs studi osservazionali

- Cercare di riprodurre attraverso uno studio osservazionale il contesto di un trial clinico.....

Lo studio ASPICAN

Fonti dati:

- Flussi regionali della Regione Toscana
- Anagrafica regionale
- Schede di dimissione ospedaliera
- Flussi della farmaceutica regionale

- Caratteristiche demografiche (sesso, data di nascita, data di morte)
- Utilizzo di farmaci (data di rilascio, principio attivo, codice ATC, dosaggio)
- Ospedalizzazione (diagnosi di dimissione, data di ricovero, data di dimissione)

Lo studio ASPICAN

Selezione della popolazione in studio:

- **Coorte di pazienti con prima ospedalizzazione per problemi cardiovascolari** nel periodo 2005-2010
- La data di ospedalizzazione corrisponde all'ingresso nella coorte dei singoli soggetti
- Sono stati selezionati solo quei soggetti che avevano almeno 5 anni di follow-up e almeno 2 anni di look-back
- Sono stati esclusi:
 - Soggetti con almeno una prescrizione di LDA prima dell'ingresso nella coorte
 - Soggetti con cancro prima dell'ingresso nella coorte
 - Soggetti deceduti o emigrati nei primi 5 anni di follow-up
 - Soggetti con cancro nei primi 5 anni di follow-up

Lo studio ASPICAN

Disegno dello studio:

- Studio caso controllo nested nella coorte di pazienti cardiovascolari
- Il quinto anno successivo ospedalizzazione per CVD è stato considerato come l'inizio di essere a rischio di sviluppare l'outcome (CRC)
- Ad ogni caso di CRC sono stati appaiati 5 controlli selezionati per sesso, età e anno di ingresso nella coorte
- Come censoring uno dei seguenti eventi:
 - Cancro diverso da CRC
 - Morte
 - Uscita dal registro dei residenti
 - 31 Dicembre 2018

Lo studio ASPICAN

Esposizione:

- L'esposizione è stata definita secondo l'utilizzo di LDA prima della data di appaiamento (index date)
- L'utilizzo di LDA entro un anno precedente la index date non è stata presa in considerazione
- I soggetti sono stati suddivisi fra **non utilizzatori** se risultavano meno di due prescrizioni di LDA ed **utilizzatori** se ne risultavano più di due
- Gli utilizzatori sono poi stati suddivisi in relazione alla prossimità, continuità e durata di utilizzo
 - **Utilizzatori recenti** con prescrizioni nei 2 anni precedenti la index date
 - **Continuativi** per più di 5 anni
 - Continuativi per 3-5 anni
 - Continuativi per meno di 3 anni
 - Utilizzatori **non recenti** se senza prescrizioni di LDA nel periodo recente
- La continuità di uso è stata definita come assenza di interruzione per un periodo di tempo >90 giorni

Lo studio ASPICAN

Covariate:

- Misurate all'ingresso nella coorte
 - Farmacoterapie
 - Sistema cardiovascolare, antitrombotici, diabete, NSAID, terapie ormonali, anticoagulanti
 - Comorbidità
 - IBD, ipertensione, stoke, diabete, malattie coronariche

Lo studio ASPICAN

Outcome:

- Incidenza di CRC dopo il quinto anno dall'ingresso nella coorte fino alla fine del follow-up
 - Codici ICD9 153.0-154.1, 154.8

Lo studio ASPICAN

Tab 1 Statistiche descrittive dei soggetti inclusi nello studio

	n (%)			p
	Controlli	Casi	Totale	
Sesso				
Maschi	1035 (70.6)	207 (70.6)	1242 (70.6)	1.0
Femmine	430 (29.4)	86 (29.4)	516 (29.4)	1.0
Età				
<40	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
40-45	15 (1.0)	3 (1.0)	18 (1.0)	1.0
45-50	75 (5.1)	15 (5.1)	90 (5.1)	1.0
50-55	145 (9.9)	29 (9.9)	174 (9.9)	1.0
55-60	195 (13.3)	39 (13.3)	234 (13.3)	1.0
60-65	230 (15.7)	46 (15.7)	276 (15.7)	1.0
65-70	370 (25.3)	74 (25.3)	444 (25.3)	1.0
70-75	285 (19.5)	57 (19.5)	342 (19.5)	1.0
75-80	130 (8.9)	26 (8.9)	156 (8.9)	1.0
>80	20 (1.4)	4 (1.4)	24 (1.4)	1.0
Diabete	216 (14.7)	60 (20.5)	276 (15.7)	<0.05
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	43 (2.9)	8 (2.7)	51 (2.9)	0.8
Malattia infiammatoria intestinale	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Ipercolesterolemia	268 (18.3)	53 (18.1)	321 (18.3)	0.9
Ipertensione	888 (60.6)	194 (66.2)	1082 (61.5)	0.1
Terapia ormonale sostitutiva	6 (0.4)	1 (0.3)	7 (0.4)	0.9
Antidepressivi	192 (13.1)	38 (13.0)	230 (13.1)	0.9
Immunosoppressori	7 (0.5)	1 (0.3)	8 (0.5)	0.8
FANS	694 (47.4)	136 (46.4)	830 (47.2)	0.8



ISPRO

Istituto per lo studio, la prevenzione
e la rete oncologica

Lo studio ASPICAN

293 casi con 155740.3 anni di follow-up.

Tasso di incidenza per 1000 PYs (95% CI): 1.9 (1.7,2.1)

	Cases	Controls	Tot
Non users	69	341	410
Users	224	1124	1348
Tot	293	1465	1758

	Cases	Controls	Tot
Non users	23,55%	23,28%	23,32%
Users	76,45%	76,72%	76,68%

Lo studio ASPICAN

Tab 2 Modello di regressione logistica condizionale aggiustato per farmaco terapie, comorbidità, secondo le tre definizioni di esposizione

		Casi	Controlli	OR	95% CI	
Uso continuativo	Non utilizzatori	69	341	ref		
	Ex utilizzatori	49	209	1.18	0.79	1.78
	<3 anni	100	463	1.09	0.77	1.54
	Tra 3 e 5 anni	38	259	0.74	0.48	1.14
	>5 anni	37	193	0.98	0.62	1.54
Unità posologiche	Non utilizzatori	69	341	ref		
	Ex utilizzatori	49	209	1.15	0.77	1.74
	<1560 unità posologiche	72	293	1.30	0.88	1.89
	Tra 1570 e 2280 unità posologiche	58	305	0.98	0.66	1.47
	>2310 unità posologiche	45	317	0.65	0.43	1.00
Frequenza d'uso	Non utilizzatori	69	341	ref		
	Ex utilizzatori	49	209	1.18	0.78	1.77
	<64% dei giorni di follow-up	74	300	1.22	0.84	1.77
	Tra 64 e 81% dei giorni di follow-up	56	291	0.98	0.66	1.45
	>81% dei giorni di follow-up	45	324	0.68	0.45	1.04



ISPRO

Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica

Conclusioni

- Si conferma una riduzione del 30% del rischio di CRC fra utilizzatori di LDA rispetto a non utilizzatori
- Disegno dello studio che cerca di replicare il contesto di trial clinici
- Categoria di esposizione “utilizzatori recenti e continuativi per più di 5 anni” che soffre delle interruzioni
- Individuazione di una categoria di esposizione più “forte” attraverso il cumulative use e il density use
- Attitudine dei pazienti a non seguire le indicazioni cliniche di utilizzo di LDA (23%)
- Possibilità di aumentare la compliance alla terapia attraverso una maggior informazione da parte dei clinici sull’effetto protettivo della LDA sul CRC
- Identificazione di sottogruppi di popolazione a minor rischio di sviluppare un CRC
- Linee guida più mirate su questa categoria (es. CRC screening)